

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 07-238069
(43)Date of publication of application : 12.09.1995

(51)Int.Cl. C07D209/34
B01J 31/20
// C07B 61/00

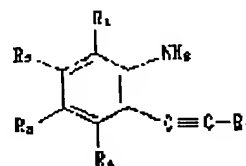
(21)Application number : 06-029367 (71)Applicant : DAICEL CHEM IND LTD
(22)Date of filing : 28.02.1994 (72)Inventor : TAKAHASHI SHIGETOSHI

(54) PRODUCTION OF CYCLIC AMIDE COMPOUND

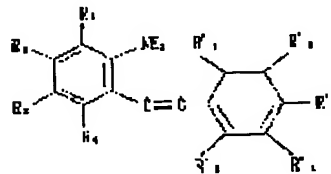
(57)Abstract:

PURPOSE: To efficiently obtain a cyclic amide compound useful as an intermediate, etc., for medicines, agricultural chemicals, etc., in high yield by reacting an acetylenic compound having amino group in the molecule with carbon monoxide under specific conditions.

CONSTITUTION: This method for producing a cyclic amide compound such as 1,3-dihydroindol-2-one derivative is to react an acetylenic compound such as an o-aminophenylacetylenic derivative, expressed by formula I (R₁ to R₄ each is H, an alkyl, an aromatic group or a halogen; R₅ is H, a halogen, an alkoxy, hydroxyl group, cyano, an aryl, etc.) or a phenylethynylaniline derivative, expressed by formula II (R'₁ to R'₅ each is H, an alkyl, an alkoxy, cyano, a halogen, hydroxyl group, etc.) and having amino group in the molecule with carbon monoxide in the presence (absence) of water using a group VIII transition metallic complex such as a rhodium (carbonyl) complex as a catalyst.



I



II

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]
[Date of sending the examiner's decision of rejection]
[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]
[Date of final disposal for application]
[Patent number]
[Date of registration]
[Number of appeal against examiner's decision of rejection]
[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]
[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-238069

(43) 公開日 平成7年(1995)9月12日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 209/34		8217-4C		
B 0 1 J 31/20		X		
// C 0 7 B 61/00	3 0 0			

審査請求 未請求 請求項の数6 O L (全 5 頁)

(21) 出願番号 特願平6-29367

(22) 出願日 平成6年(1994)2月28日

(71) 出願人 000002901
ダイセル化学工業株式会社
大阪府堺市鉄砲町1番地
(72) 発明者 高橋 成年
大阪府泉大津市神明町7-18
(74) 代理人 弁理士 古谷 馨 (外3名)

(54) 【発明の名称】 環状アミド化合物の製造方法

(57) 【要約】

【目的】 ジヒドロインドール-2-オン誘導体等の環状アミド化合物を簡便に効率良く製造する方法の提供。

【構成】 オ-アミノフェニルアセチレン誘導体、フェニルエチニルアニリン誘導体等の分子内にアミノ基を有するアセチレン化合物を、ロジウム錯体等の第8族遷移金属錯体を触媒として、水存在下にまたは水不存在下に、一酸化炭素と反応させて、1,3-ジヒドロインドール-2-オン誘導体等の環状アミド化合物を得る。

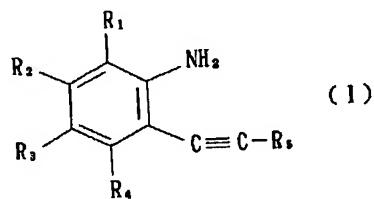
【特許請求の範囲】

【請求項1】 分子内にアミノ基を有するアセチレン化合物を、第8族遷移金属錯体を触媒として、水存在下にまたは水不存在下に、一酸化炭素と反応させることを特徴とする環状アミド化合物の製造方法。

【請求項2】 環状アミド化合物が1,3-ジヒドロインドール-2-オン誘導体である請求項1記載の製造方法。

【請求項3】 分子内にアミノ基を有するアセチレン化合物が、下記一般式(I)で表される α -アミノフェニルアセチレン誘導体であることを特徴とする請求項2記載の製造方法。

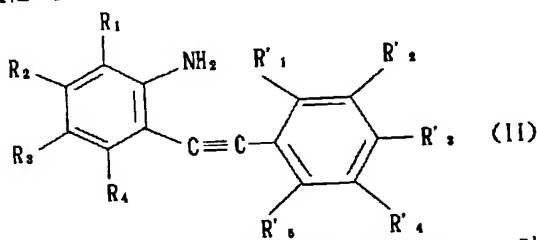
【化1】



〔式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 はそれぞれ同一又は異なってH、アルキル基、芳香族基又はハロゲン原子を示し、 R_5 は水素原子、あるいはハロゲン原子、アルコキシ基、アリールアルキルオキシ基、水酸基、シアノ基、アリール基、アシル基又はアシルオキシ基で置換されていてもよいアルキル基を示す。〕

【請求項4】 分子内にアミノ基を有するアセチレン化合物が、下記一般式(II)で表されるフェニルエチニルアニリン誘導体であることを特徴とする請求項2記載の製造方法。

【化2】



〔式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 は前記の意味を示し、 R'_1 、 R'_2 、 R'_3 、 R'_4 及び R'_5 はそれぞれ同一又は異なってH、アルキル基、アルコキシ基、シアノ基、ハロゲン原子、水酸基、アシルオキシ基、アシルアミノ基、フェノキシ基、アリール基又はニトロ基を示す。〕

【請求項5】 第8族遷移金属錯体がロジウム錯体であることを特徴とする請求項1～4のいずれか一項に記載の製造方法。

【請求項6】 第8族遷移金属錯体がロジウムカルボニル錯体である請求項1～5のいずれか一項に記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は環状アミド化合物の製造方法に関し、詳しくは医薬、農薬の中間体として潜在的に有用なインドール誘導体を合成するための中間体として有用な化合物であるジヒドロインドール-2-オン誘導体等の環状アミド化合物の製造方法に関するものである。

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】インドール誘導体は生理活性作用を有しているものが多く、医薬品として開発がさかんに行われている(Sundberg, Chemistry of Indole, Academic Press, New York, 1970)。このようなインドール誘導体の合成中間体であるジヒドロインドール-2-オン誘導体の製造方法として、従来からさまざまな合成法が検討され、開示されている。例えば、J.G.Rodriguezらはニッケル触媒を用い、 α -クロロアクリルアニリドの分子内環化反応でE-ベンジリデン-1,3-ジヒドロインドール-2-オンとベンジル1,3-ジヒドロインドール-2-オンをそれぞれ13%、35%の収率で得ている(Heterocycl. Chem., 1985, 22, 1511)。またR.F.Heckらは、同様な中間体を用い、パラジウム触媒による分子内環化反応でE-ベンジリデン-1,3-ジヒドロインドール-2-オンを58%の収率で得ている(J. Am. Chem. Soc., 1979, 101, 5281)。しかしながら、これらの製造方法は出発原料が複雑で、その合成に多大な労力を要すること、また、必ずしも収率が良くないことなどの欠点を有している。

【0003】また、1,3-ジヒドロインドール-2-オンとベンズアルデヒドの縮合反応(G.Tacconi, J. Chem. Soc. Perkin Trans., 2, 1984, 615)や1,3-ジヒドロインドール-2-オンの3,3-ジチオール誘導体のラネーニッケル還元-縮合反応による合成方法も開示されているが(E.wenkertら, Acta. Chem. Scand. Ser. B, 1982, B36, 348)、これらの方法では合成が困難な1,3-ジヒドロインドール-2-オン骨格はすでに構成されていることが前提となっている欠点を有している。また分子内のアミド化反応でベンジル1,3-ジヒドロインドール-2-オンを合成する方法が開示されているが(R.D.Clark, Synthesis, 1991, 871)、この方法もまた製造ルートが長いという欠点を有している。

【0004】以上のように、従来のジヒドロインドール-2-オン誘導体の製造方法は、いずれも原料が特殊であったり、収率が十分でなかったり、製造工程が長いなどの欠点がある。従って、本発明の目的は、ジヒドロインドール-2-オン誘導体等の環状アミド化合物を、簡便に、効率良く製造する方法を提供することにある。

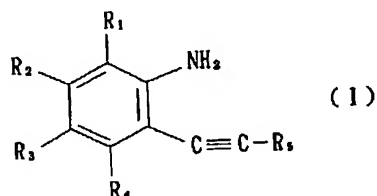
【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは上記課題を解決すべく鋭意研究の結果、第8族遷移金属錯体を触媒として、分子内にアミノ基を有するアセチレン化合物を

【0006】即ち、本発明は、分子内にアミノ基を有するアセチレン化合物を、第8族遷移金属錯体を触媒として、水存在下にまたは水不存在下に、一酸化炭素と反応させることを特徴とする1,3-ジヒドロインドール-2-オン誘導体等の環状アミド化合物の製造方法を提供するものである。

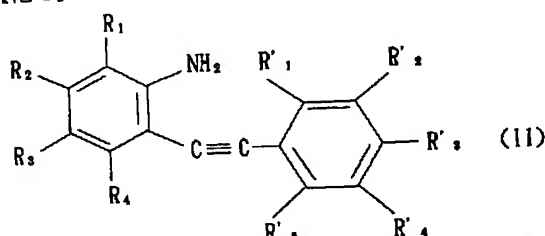
【0007】以下、本発明を詳細に説明する。本発明の出発原料として用いられる分子内にアミノ基を有するアセチレン化合物としては、一般式 (I) で表される α -アミノフェニルアセチレン誘導体、一般式 (II) で表されるフェニルエチニルアニリン誘導体等が挙げられる。

【化3】



【0009】〔式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 はそれぞれ同一又は異なって H、アルキル基、芳香族基又はハロゲン原子を示し、 R_5 は水素原子、あるいはハロゲン原子、アルコキシ基、アリールアルキルオキシ基、水酸基、シアノ基、アリール基、アシル基又はアシルオキシ基で置換されていてもよいアルキル基を示す。〕

【化4】



【0011】〔式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 は前記の意味を示し、 R'_1 、 R'_2 、 R'_3 、 R'_4 及び R'_5 はそれぞれ同一又は異なってH、アルキル基、アルコキシ基、シアノ基、ハロゲン原子、水酸基、アシルオキシ基、アシルアミノ基、フェノキシ基、アリール基又はニトロ基を示す。〕
一般式(I)で表されるo-アミノフェニルアセチレン誘導体としては、例えば、o-(1-プロピニル)アニリン、o-(1-ブチニル)アニリン、o-(クロロメチルエチニル)アニリン、o-(プロモメチルエチニル)アニリン、o-(メトキシメチルエチニル)アニリン、o-(ベンジルオキシメチルエチニル)アニリン、o-(ヒドロキシメチルエチニル)アニリン、o-(シ

アノメチルエチニル) アニリン、 α - (ベンジルエチニル) アニリン、 α - (プロピルエチニル) アニリン、 α - (ブチルエチニル) アニリン、 α - (アセトニルエチニル) アニリン、 α - (アセトキシメチルエチニル) アニリン等が挙げられる。

【0012】また一般式(II)で表されるフェニルエチニルアニリン誘導体としては、 o- (フェニルエチニル)アニリン、 o- (4-メチルフェニルエチニル)アニリン、 o- (4-エチルフェニルエチニル)アニリン、 o- (4-プロピルフェニルエチニル)アニリン、 o- (4-メトキシフェニルエチニル)アニリン、 o- (4-シアノフェニルエチニル)アニリン、 o- (4-フロロフェニルエチニル)アニリン、 o- (4-ブロモフェニルエチニル)アニリン、 o- (4-ヨードフェニルエチニル)アニリン、 o- (4-ハイドロキシフェニルエチニル)アニリン、 o- (4-アセトキシフェニルエチニル)アニリン、 o- (4-アセトアミノフェニルエチニル)アニリン、 o- (4-フェノキシフェニルエチニル)アニリン、 o- (4-ターシャリーブチルフェニルエチニル)アニリン、 o- (4-ニトロフェニルエチニル)アニリン、 o- (3-メチルフェニルエチニル)アニリン、 o- (3-エチルフェニルエチニル)アニリン、 o- (3-プロピルフェニルエチニル)アニリン、 o- (3-メトキシフェニルエチニル)アニリン、 o- (3-シアノフェニルエチニル)アニリン、 o- (3-フロロフェニルエチニル)アニリン、 o- (3-ブロモフェニルエチニル)アニリン、 o- (3-ヨードフェニルエチニル)アニリン、 o- (3-ハイドロキシフェニルエチニル)アニリン、 o- (3-アセトキシフェニルエチニル)アニリン、 o- (3-アセトアミノフェニルエチニル)アニリン、 o- (3-フェノキシフェニルエチニル)アニリン、 o- (3-ターシャリーブチルフェニルエチニル)アニリン、 o- (3-ニトロフェニルエチニル)アニリン、 o- (2, 4-ジメチルフェニルエチニル)アニリン、 o- (2, 4-ジエチルフェニルエチニル)アニリン、 o- (2, 4-ジプロピルフェニルエチニル)アニリン、 o- (2, 4-ジメトキシフェニルエチニル)アニリン、 o- (2, 4-ジシアノフェニルエチニル)アニリン、 o- (2, 4-ジフロロフェニルエチニル)アニリン、 o- (2, 4-ジブロモフェニルエチニル)アニリン、 o- (2, 4-ジヨードフェニルエチニル)アニリン、 o- (2, 4-ジハイドロキシフェニルエチニル)アニリン、 o- (2, 4-ジアセトキシフェニルエチニル)アニリン、 o- (2, 4-ジアセトアミノフェニルエチニル)アニリン、 o- (2, 4-ジフェノキシフェニルエチニル)アニリン、 o- (2, 4-ジターシャリーブチルフェニルエチニル)アニリン、 o- (2, 4-ジニトロフェニルエチニル)アニリン、 o- (2, 4, 6-トリメチルフェニルエチニル)アニリン、 o- (2, 4, 6-トリエチルフ

エニルエチニル) アニリン、 o -(2, 4, 6-トリプロピルフェニルエチニル) アニリン、 o -(2, 4, 6-トリメトキシフェニルエチニル) アニリン、 o -(2, 4, 6-トリシアノフェニルエチニル) アニリン、 o -(2, 4, 6-トリフロロフェニルエチニル) アニリン、 o -(2, 4, 6-トリブromoフェニルエチニル) アニリン、 o -(2, 4, 6-トリヨードフェニルエチニル) アニリン、 o -(2, 4, 6-トリハイドロキシフェニルエチニル) アニリン、 o -(2, 4, 6-トリアセトキシフェニルエチニル) アニリン、 o -(2, 4, 6-トリアセトアミノフェニルエチニル) アニリン、 o -(2, 4, 6-トリフェノキシフェニルエチニル) アニリン、 o -(2, 4, 6-トリターシャリーブチルフェニルエチニル) アニリン、 o -(2, 4, 6-トリニトロフェニルエチニル) アニリン等が挙げられる。

【0013】本発明の反応に給する一酸化炭素としては、純粋な一酸化炭素でも良いが、不活性ガスとして、窒素、炭酸ガス等を含んでも良い。本発明の反応に用いられる触媒としては、第8族遷移金属錯体、特にロジウム錯体が有効である。ロジウム錯体としては反応液に溶解するものであれば、どのような形態でもよいが、特にロジウムカルボニル錯体が好ましい。ロジウムカルボニル錯体として、 $Rh_2(CO)_8$ 、 $Rh_4(CO)_{12}$ 、 $Rh_6(CO)_{16}$ などを挙げることができる。 $RhCl_3 \cdot xH_2O$ 、 $[Rh(CO)_2Cl_2]$ 、 $[(C_8H_7)RhCl]_2$ などのハロゲン錯体や $HRh(CO)(PPH_3)_3$ など配位子を含んだロジウム錯体も使用できる。触媒の使用量としては、出発原料の使用モル量に対して、モル比で10分の1から1万分の1、好ましくは100分の1から1000分の1で良い。ロジウム錯体以外の第8族遷移金属錯体としては、具体的には、鉄、コバルト、ルテニウム、ニッケル、白金、イリジウムなどの金属錯体、とくにカルボニル錯体が触媒として有効である。

【0014】本発明の反応は水存在下あるいは水不存在下で行うことができる。水が存在する反応では、主に、3-置換 1,3-ジヒドロインドール-2-オン誘導体が選択的に得られる。水が存在しない場合は、反応温度によって選択性が異なり、比較的反応温度が低い条件では、例えば、 o -(フェニルエチニル) アニリンからE-ベンジリデン-1,3-ジヒドロインドール-2-オンが得られるように3位がエキソオレフィンである 1,3-ジヒドロインドール-2-オン誘導体が選択的に得られ、比較的反応温度が高い条件では3-置換 1,3-ジヒドロインドール-2-オン誘導体が選択的に得られる。水が存在する場合は、一酸化炭素と水が例えばロジウム錯体触媒により反応して、いわゆる、水性ガスシフト反応を起こし、この際、活性なロジウムヒドリド種が発生し、このロジウムヒドリド種によって、環化生成物である3位がエキソオレフィンである 1,3-ジヒドロインドール-2-オン誘導体の水素化が起こり、3-置換 1,3-

-ジヒドロインドール-2-オン誘導体が選択的に生成するものと考えられる。水存在下での反応は、第3級アミンなどの、水性ガスシフト反応を促進する塩基などの化合物を共存させることにより、3-置換 1,3-ジヒドロインドール-2-オン誘導体を選択的に得るための水素化反応を円滑に進行させることができる。

【0015】本発明の反応に用いる溶媒は反応を均一に保つことのできるものであれば良い。好ましくは、エーテル類、ケトン類、エステル類、アミド類、ニトリル類、芳香族炭化水素類などが使用できる。反応温度としては50℃から250℃、好ましくは100℃から200℃の範囲である。反応温度が低いほど3位がエキソオレフィンである 1,3-ジヒドロインドール-2-オン誘導体得られやすく、反応温度が高いほど3-置換 1,3-ジヒドロインドール-2-オン誘導体を選択的に得られやすい。反応圧力は、1から200気圧、好ましくは10から100気圧で行うことができる。

【0016】

【実施例】以下に実施例を示して本発明の有効性を説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0017】実施例1

o -(フェニルエチニル) アニリン193mgとロジウムカルボニル錯体 $Rh_6(CO)_{16}3.4mg$ をジオキサン15mlに溶解し、耐圧性のバッチ反応器に入れた。室温で一酸化炭素を100気圧になるように加圧し、200℃で14時間反応させた。その結果、3-ベンジル 1,3-ジヒドロインドール-2-オンが75%の収率で得られた。(E)-ベンジリデン 1,3-ジヒドロインドール-2-オンは得られなかった。

【0018】実施例2

実施例1と同様の反応を反応温度100℃で行ったところ、(E)-ベンジリデン 1,3-ジヒドロインドール-2-オンが64%の収率で得られた。3-ベンジル 1,3-ジヒドロインドール-2-オンの収率は17%であった。

【0019】実施例3

o -(フェニルエチニル) アニリン193mgとロジウムカルボニル錯体 $Rh_6(CO)_{16}3.4mg$ をジオキサン15mlに溶解し、耐圧性のバッチ反応器に入れた。さらに水72mgを加え、室温で一酸化炭素を100気圧になるように加圧し、170℃で14時間反応させた。その結果、3-ベンジル 1,3-ジヒドロインドール-2-オンが82%の収率で得られた。(E)-ベンジリデン 1,3-ジヒドロインドール-2-オンは得られなかった。

【0020】実施例4

溶媒としてジオキサンにかえてトルエンを用いて、実施例1と同様の反応を行った。反応温度170℃で14時間反応させた結果、3-ベンジル 1,3-ジヒドロインドール-2-オンが70%の収率で得られた。(E)-ベンジリデン 1,3-ジヒドロインドール-2-オンの収率は11%で

あった。

【0021】実施例5

溶媒としてジオキサンにかえてテトラヒドロフランを用いて、実施例1と同様の反応を行った。反応温度 170℃で14時間反応させた結果、3-ベンジル 1,3-ジヒドロインドール-2-オンが63%の収率で得られた。(E)-ベンジリデン 1,3-ジヒドロインドール-2-オンの収率は25%であった。

【0022】実施例6

溶媒としてジオキサンにかえてアセトニトリルを用いて、実施例1と同様の反応を行った。反応温度 170℃で14時間反応させた結果、3-ベンジル 1,3-ジヒドロインドール-2-オンが61%の収率で得られた。(E)-ベンジリデン 1,3-ジヒドロインドール-2-オンの収率は10%であった。

【0023】実施例7

溶媒としてジオキサンにかえてジメチルホルムアミドを用いて、実施例1と同様の反応を行った。反応温度 170℃で14時間反応させた結果、3-ベンジル 1,3-ジヒドロインドール-2-オンが60%の収率で得られた。(E)-ベンジリデン 1,3-ジヒドロインドール-2-オンは得られなかった。

【0024】実施例8

o-(フェニルエチニル)アニリン193mgとロジウムカルボニル錯体 $\text{Rh}_6(\text{CO})_{16}$ 3.4mg をジオキサン15mlに溶解

し、耐圧性のバッチ反応器に入れた。さらに、水72mg、トリエチルアミン 101mgを加え、室温で一酸化炭素を 100気圧になるように加圧し、175℃で14時間反応させた。その結果、3-ベンジル 1,3-ジヒドロインドール-2-オンが86%の収率で得られた。(E)-ベンジリデン 1,3-ジヒドロインドール-2-オンは得られなかった。

【0025】実施例9

実施例8と同様の反応を、反応温度 100℃で行ったところ、3-ベンジル 1,3-ジヒドロインドール-2-オンが74%の収率で得られ、(E)-ベンジリデン 1,3-ジヒドロインドール-2-オンは得られなかった。

【0026】実施例10

o-(フェニルエチニル)アニリンの代りにo-(4-シアノフェニルエチニル)アニリン 218mgを使用した以外は、実施例8と同様にして反応を行った結果、相当する3-(4-シアノベンジル) 1,3-ジヒドロインドール-2-オンが75%の収率で得られた。

【0027】実施例11

o-(フェニルエチニル)アニリンの代りにo-(4-メトキシフェニルエチニル)アニリン 223mgを使用した以外は、実施例8と同様にして反応を行った結果、相当する3-(4-メトキシベンジル) 1,3-ジヒドロインドール-2-オンが69%の収率で得られた。